

Hepatitis Häufigkeit nach Transfusion von gewaschenen Erythrozyten

Angela Schäfer

1974

Aus dem Institut für Anästhesiologie
an der Chirurgischen Klinik der Universität München

Vorstand: Prof.Dr.med.R.Beer

Hepatitis-häufigkeit
nach Transfusion von gewaschenen Erythrozyten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Angela Schäfer
aus
Fürstenfeldbruck

1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.R.Beer

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.April 1974

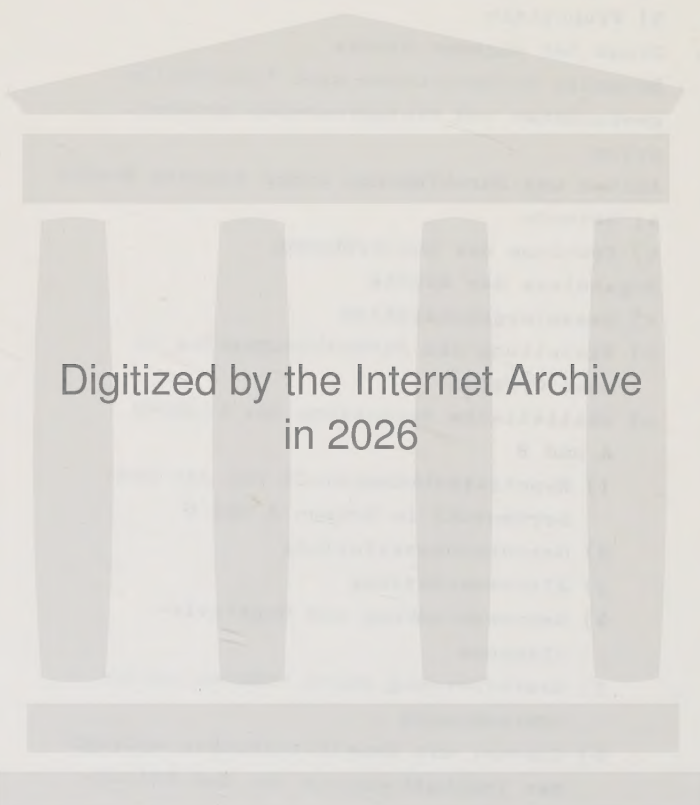


Allen Mitarbeitern des Anästhesiologischen Institutes an der Universität München sei für ihre freundliche Aufnahme und Hilfsbereitschaft gedankt, besonders den beiden medizinisch-technischen Assistentinnen Frau von Hagen und Frau Rampp.

Ebenso gilt mein Dank der Unterstützung dieser Arbeit durch Herrn Prof. Dr.med. Eisenburg, Leiter der Infektionsabteilung der I. Medizinischen Universitätsklinik München, und seinen beiden Mitarbeitern Frau Dr.med. Weinzierl und Herrn Dr.med. Krumpoch, sowie Herrn Prof. Dr. van Eimeren vom Institut für medizinische Dokumentation und Statistik der Universität Ulm.

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	6
II.	Übertragung von Serum-Hepatitis	6
	a) Übertragungsmöglichkeiten	6
	b) Prophylaxe	8
III.	Grund der eigenen Studie	12
	Bekannte Beobachtungen nach Transfusion gewaschener und tiefgefrorener Erythro- zyten	12
IV.	Aufbau und Durchführung einer eigenen Studie	14
	a) Methode	14
	b) Probleme der Durchführung	21
V.	Ergebnisse der Studie	23
	a) Gesamtergebniszahlen	23
	b) Einteilung des Beobachtungsgutes in zwei Gruppen	23
	c) Statistische Auswertung der Gruppen A und B	24
	1) Hepatitisabhängigkeit von der Kon- servenzahl in Gruppe A und B	27
	2) Geschlechtsverteilung	31
	3) Altersverteilung	33
	4) Grunderkrankung und Hepatitis- diagnose	35
	5) Beeinflussung durch frühere Leber- erkrankungen	37
	6) Kontakt mit Hepatitiskranken während der Inkubationszeit vor dem Klinik- aufenthalt	37
	7) Hepatitisfälle beider Gruppen	39
VI.	Diskussion	43
VII.	Zusammenfassung	48
VIII.	Literatur	50
IX.	Lebenslauf	55



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Seitdem 1865 L ü r m a n n und J e h n zum ersten Mal über das Auftreten eines Ikterus nach Pockenimpfung berichteten und im letzten Krieg ein Zusammenhang zwischen Hepatitisfällen nach Impfungen und Plasmainfusionen offenkundig wurde, erfordert die in letzter Zeit ständig steigende Zahl von Bluttransfusionen und der damit verbundene Anstieg der Serumhepatitis laufend neue Überlegungen zur Lösung dieses Problems (35).

II. Übertragung von Serum-Hepatitis

a) Übertragungsmöglichkeiten

Für die Annahme, daß die Serum-Hepatitis eine Infektionskrankheit ist, sprechen die Kontagiosität und die Inkubationszeit, auch wenn der Erregernachweis bisher noch nicht geglückt ist.

Die Entdeckung des Australia-Antigens, ein Proteinmolekül, das B l u m b e r g und Mitarbeiter (4, 28) im Serum eines australischen Ureinwohners entdeckten und dessen gehäuftes Auftreten im Serum an Hepatitis erkrankter Patienten von P r i n c e (34) gefunden wurde, erweckte in letzter Zeit neue Hoffnungen dem Hepatitisvirus auf der Spur zu sein. Das Australia-Antigen wurde zum ersten Mal im Doppeldiffusionstest nach Ouchterlony nachgewiesen (34, 49). In der Folgezeit wurden weitere Techniken zur Isolierung des Antigens angewandt, z.B. die Immunelektrophorese, die Komplementbindungsreaktion und der Radioimmuntest (12, 49, 52). 1968 gelang es, das Australia-Antigen im Elektronenmikroskop sichtbar zu machen. Leider ist bis jetzt eine Reproduktion des Australia-Antigens in Zell- oder Gewebekulturen sowie der Nachweis einer DNA, bzw. RNA nicht gelungen (52). Obwohl nach den Beobachtungen ein Zusammenhang zwischen Hepatitis und Au-Antigen als sicher anzunehmen ist (1, 34, 38, 52), mußte man fest-

stellen, daß das Au-Antigen nicht als hepatitis-spezifisch angesehen werden kann, da auch unter Patienten mit anderen Erkrankungen, wie z.B. Down-Syndrom oder Leukämie, ein hoher Prozentsatz von Au-SH-Antigenträgern gefunden wird, ohne daß ein Anhalt für eine abgelaufene Hepatitis oder für eine Hepatitisinfektion gegeben ist (8, 21, 38, 49). Inwieweit zwischen den genannten Faktoren und der Hepatitis ein Zusammenhang besteht oder ob in diesen Fällen eine allgemeine immunologische Schwäche vorliegt, ist heute noch unklar.

In der Differentialdiagnose der einzelnen Hepatitisformen scheint das Au-SH-Antigen von entscheidendem Wert, da es ausschließlich bei der Serum-Hepatitis nachgewiesen werden kann (1, 34, 52). Unterschieden wird zwischen der epidemischen Hepatitis, für deren Überträger das Virus A oder MS-1 gehalten wird, und der hier zu besprechenden Serumhepatitis, ausgelöst durch Virus B oder MS-2 (26).

Lange Zeit galt der anal-orale Weg als Eintrittspforte für die Erreger der epidemischen Hepatitis, und die ausschließlich parenterale Kontamination als Übertragungsweg der Serumhepatitis. Erst Krugmann und Mitarbeitern (27) gelang es experimentell in einer großen Anstalt für geistig behinderte Kinder beide Hepatitisformen auf oralem Weg zu übertragen: MS-1 mit einer kurzen Inkubationszeit von 15 bis maximal 50 Tagen - entspricht der epidemischen Hepatitis - und MS-2 mit einer langen Inkubationszeit zwischen 40 und 200 Tagen - entspricht der Serumhepatitis. Er fand ferner, daß keine Kreuzimmunität zwischen MS-1 und MS-2 besteht, konnte jedoch eine homologe Immunität für MS-1 - MS-1 nachweisen. Ähnliche Versuche glückten dem Autor inzwischen auch mit MS-2. Es gelang ihm durch aktive und passive Immunisierung mit einer 1:10 verdünnten Lösung von erhitztem inaktivierten MS-2 Serum in aqua dest. bei den Versuchspersonen zumindest teilweise einen ausreichenden Schutz gegen

eine erneute Hepatitisinfektion oder wenigstens eine erhebliche Abschwächung des Krankheitsverlaufes zu erzielen (27). Die klinische Unterscheidung beider Hepatitisformen konnte damit weiter gesichert werden, so daß die verschiedenen Inkubationszeiten und das Fehlen oder Vorhandensein des Au-Antigens als wichtigste differentialdiagnostische Merkmale angesehen werden müssen.

Das histologische Bild der Serumhepatitis ist prinzipiell das gleiche wie bei der Hepatitis epidemica. Im allgemeinen sind die Zellveränderungen schwerer und deutlicher und bilden sich langsamer zurück, bzw. gehen häufiger in eine chronisch persistierende oder chronisch aggressive Hepatitis mit einer Leberzirrhose als Folgezustand über, als dies bei der Hepatitis epidemica der Fall ist. Die Letalitätsquote liegt bei der Serumhepatitis ebenfalls höher. Die Ursache mag weniger in der Art des Virus liegen; vielmehr sind die von diesem Virus B befallenen Patienten durch Vorerkrankung, reduzierten Allgemeinzustand des Organismus oder einer Vorschädigung der Leberzellen durch Operation und Narkose in einer ungünstigeren Ausgangsposition, was den Verlauf von Sekundärerkrankungen, wie z.B. eine Hepatitis betrifft (9, 16, 24, 43, 44).

b) Prophylaxe

Von Seiten der Blutbanken haben sich heute folgende Maßnahmen zur Hepatitisprophylaxe durchgesetzt: Es muß in jedem Fall eine sorgfältige Auslese des Spenderstammes erfolgen. Die Spender werden nicht nur nach klinischen sondern auch nach klinisch-chemischen Gesichtspunkten ausgewählt. Entsprechend den Weisungen der WHO von 1953 (16) sollen Spender mit einer infektiösen Hepatitis oder Gelbsucht in der Anamnese vom Blutspenden ausgeschlossen werden und zwar für Vollblut, Plasma, Serum und Fraktion I nach Cohn. Ebenso läßt eine Transaminasenerhöhung über

20 mU eine Blutspende nach heutiger Auffassung nicht mehr zu. Darüber hinaus setzt sich die Bestimmung des Au-Antigens immer mehr durch.

Nachdem zahlreiche Beobachtungen über das gehäufte Auftreten von Au-SH-Antigen bei Patienten mit einer Hepatitis nach Bluttransfusionen gemacht worden sind (8, 11, 12, 20, 21, 49, 51), ergab sich zwangsläufig die Frage, ob die Übertragung des Antigens und somit der Hepatitis bereits mit der Blutkonserve erfolgt sei. Untersuchungen von G o c k e (11) ergaben, daß nach der Transfusion von Blut, das Au-Antigen enthielt, bei 52 % der beobachteten Patienten entweder eine Hepatitis auftrat oder zumindest das Antigen im Serum nachzuweisen war, während bei einer Kontrollgruppe, der ausschließlich antigenfreies Blut übertragen wurde, nur in 18 % eine Au-Antigen-negative, meist leicht verlaufende Hepatitis auftrat. Auch A r n d t , C r e u t z f e l d t und K a b o t h kommen auf ähnlich günstige Ergebnisse wie G o c k e bei der Transfusion von Au-Antigen-freiem Blut (2, 11, 12, 21). Das würde bedeuten, daß ein hoher Prozentsatz von Transfusionshepatiden durch die Übertragung von Au-SH-antigenfreiem Blut vermieden werden könnte und die Forderung nach sich ziehen, daß bei allen Blutspendern u.a. die Au-Antigenbestimmung als Screening-Test eingeführt wird.

Trotz aller dieser Maßnahmen läßt sich eine Übertragung der Hepatitis bis heute nicht vermeiden. Schon die Auswahl der Spender bleibt subjektiv, da man in der Anamnese auf die Angaben der Spender angewiesen ist. Bewußt, besonders bei bezahlten Spendern, aber auch unbewußt, besonders nach anikterischer Hepatitis, wird eine abgelaufene Hepatitis oft nicht angegeben und somit Blut ehemaliger Hepatitis-kranker und möglicher Virusträger zur Transfusion freigegeben. Auch können, wenn die Hepatitis abgeklungen ist, die klinisch-chemischen Untersuchungen im Normbereich liegen und der Patient trotzdem Virusträger sein. Andererseits sind die Serum-Transaminasen nicht hepatitispezifisch,

wobei insbesondere die SGOT durch extrahepatische Faktoren beeinflusst werden kann und somit werden Konserven als unbrauchbar ausgesondert, die hepatitisfrei wären (3, 5, 16, 37).

Die Blutkonserve darf selbstverständlich nicht als einziger Übertragungsmodus gesehen werden. Übertrager können prinzipiell kleinste Spuren von Seren jedes Hepatitiskranken sein; sei es durch ungenügend gereinigte Spritzen oder Schnepfer, durch unachtsames Umstecken von Infusionen, beim Pipettieren von Seren, bei Impfungen oder operativen Eingriffen. Auch in Alkohol aufbewahrte medizinische Gegenstände, sowie Katheter, Darmrohre und die nicht sterilisierten Gegenstände der Klinikfriseur müssen als Infektionsquellen angesehen werden (38). So nimmt man an, daß 50 % aller Serumhepatiden nicht durch Bluttransfusionen verursacht werden (8).

Da sich die meisten Hepatitis-Studien und Erfahrungen nur auf Klinikpatienten mit ihrer besonderen Exposition für Hepatitis beziehen, beschränken sich auch die Prophylaxemöglichkeiten hauptsächlich auf diesen Bereich. Die wichtigste Prophylaxe ist die strenge Indikation zur Transfusion.

Eine Transfusion von Blut oder Erythrozyten ist nur indiziert, wenn die zirkulierende Erythrozytenzahl soweit absinkt, daß eine ausreichende Sauerstoffversorgung der einzelnen Organe nicht mehr gewährleistet ist. Die Grenze wird gewöhnlich mit einem Hämoglobinwert von 10 g% und einem Hämatokrit 30 % angegeben (13). Um eine Transfusion mit ihren Risiken zu vermeiden, läßt sich zur Auffüllung des Kreislaufes, sofern allein ein Volumenmangel besteht, auf Plasmaersatz ausweichen. Man infundiert heute kein Rohplasma, sondern nur fraktioniertes Plasma, d.h. Albuminlösung, wobei das hitzelabile Gammaglobulin zerstört wird, oder man infundiert Plasmaersatzpräparate wie Dextrane und Gelatine. Humanalbumin steht in zwei Formen

zur Verfügung, als nahezu blutisotone 4 - 5 %-ige Lösung und als 16 - 20 %-ige für die parenterale Eiweißtherapie. Die eventuell in den Plasmafraktionen enthaltenen Hepatitisviren werden durch 10 Stunden langes Erhitzen auf 60° inaktiviert oder abgetötet (16). Bei der thermolabilen, nicht erhitzbaren Serumkonserve, die noch die Immunglobuline enthält und somit nicht der Albuminlösung gleichgestellt werden kann, wird das Hepatitisrisiko durch UV-Bestrahlung und Zusatz von Beta-Propiolacton ausgeschaltet (29, 41, 44).

Die Verwendung von Gammaglobulin als Hepatitisprophylaxe, und sei es nur zur Abschwächung des sehr aggressiven Krankheitsbildes bei erfolgter Infektion, wird immer wieder diskutiert (5, 7, 14, 16, 22, 24). Man geht davon aus, daß bei der Herstellung des Gammaglobulins aus gepooltem Plasma einer großen Spenderzahl ein gleichmäßiger Antititer gegen Hepatitisviren vorhanden ist. Strittig bleibt in diesem Zusammenhang, ob durch diese Prophylaxe die Hepatitishäufigkeit allgemein oder nur die Anzahl der ikterischen Fälle gesenkt werden kann.

C r e ü t z f e l d t (7) berichtet in einer Studie, wo den Blutkonserven unmittelbar vor der Transfusion 10 ml Gammavenin, eine 5 %-ige Lösung menschlichen Gammaglobulins, das durch fermentative Behandlung in eine intravenös applizierbare Form gebracht wurde, zugesetzt wurde. Vier Wochen nach der Transfusion erhielten die Patienten eine intramuskuläre Injektion von 0,1 ml Gammaglobulin pro kg Körpergewicht. Das Ergebnis nach Ablauf der Beobachtungszeit von 6 Monaten war ein völliges Ausbleiben von Ikterusfällen und eine Verminderung der Zahl der anikterischen (7). K a t z (22) hingegen stellte in einer ähnlichen Studie zwar eine signifikante Reduktion der ikterischen Hepatitisfälle fest, während sich die Zahl der anikterischen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Personen die keine Gammaglobulinprophylaxe zu den Bluttransfusionen erhalten hatten, nicht unterschied.

Die Serumhepatitis kann nicht allein durch die strenge Indikation der Bluttransfusionen, sorgfältige Auswahl und Überwachung des Spenderstammes in den Blutbanken, sowie die bisher noch unzureichenden Prophylaxemöglichkeiten bei der Verwendung von Blutkonserven bekämpft werden. Ebenso muß durch ein hygienisch einwandfreies Instrumentarium, d.h. sorgfältige Sterilisierung (60 min bei 180° C) und durch die Verwendung von Einwegspritzen und -kanülen sowie Einmalhandschuhen zur Blutentnahme und allen Verrichtungen am Patienten, bei denen ein Kontakt mit Körperflüssigkeiten möglich ist, eine erhebliche Senkung der Hepatitisquote erreicht werden.

III. Grund der eigenen Studie

Seit der Mitteilung von H u g g i n s , daß durch "gewaschenes Blut" Hepatitis erfolgreich verhütet werden kann, wird von vielen Autoren (32, 41, 51) die Verwendung gewaschener Erythrozyten als wesentlicher Beitrag zur Prophylaxe der Transfusionshepatitis angesehen. Da nur wenige Kliniken über ausreichende Erfahrung mit dieser Form der Blutübertragung verfügen und man hierbei allgemein eine Erniedrigung oder gar eine Vermeidung der Hepatitisübertragung überhaupt annimmt, haben wir im Verlauf von zwei Jahren eine prospektive Studie zur Beantwortung dieser Frage durchgeführt.

Bekannte Beobachtungen nach Transfusion gewaschener und tiefgefrorener Erythrozyten

Wie bereits erwähnt, wurde von H u g g i n s 1966 berichtet, daß nach der Verwendung tiefgekühlter Erythrozyten kein Fall von Hepatitis nach der Transfusion von insgesamt 2229 solcher Bluteinheiten aufgetreten ist. 1970 publizierte T u l l i s und Mitarbeiter (45) eine prospektive Studie in der 110 Patienten 623 gefrorene Erythrozytenkonserven in Albumin, und 104 Patienten 442 gefrorene Erythrozytenkonserven in autologem Plasma re-

suspendiert, übertragen worden waren. In der Albumin-
gruppe trat keine Hepatitis auf, wohingegen 4 Patien-
ten in der Plasmagruppe erkrankten.

Die bis jetzt aus Deutschland und Österreich vorliegen-
den Beobachtungen mit gewaschenen Erythrozyten sind
allerdings weniger optimistisch, was die Senkung der
Hepatitisquote betrifft: H a s s e (18) beobachtete
bei 241 transfundierten Konserven mit gewaschenen Ery-
throzytensediment 2 Hepatitisfälle, während W e w a l k a
(48) bei 23 Empfängern, die zusammen 40 Konserven bekommen
haben, sogar 8 Hepatitisfälle angibt.

IV. Aufbau und Durchführung einer eigenen Studie

a) Methode

Genaue Angaben über die Häufigkeit einer Transfusions-hepatitis sind nur über eine prospektive Studie möglich. Nur mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen der Patienten während der Inkubationszeit können alle Hepatitis-Erkrankungen aufgedeckt werden. Durch katamnestische Erhebungen können bestenfalls die ikterischen Fälle registriert werden (5, 6), die anikterischen bleiben meist unerkannt.

Im Beobachtungszeitraum bezog die chirurgische Universitätsklinik München Vollblutkonserven von zwei Blutbanken. Die gewaschenen Erythrozyten wurden nur von einer einzigen geliefert. Dazu wurden Vollblutkonserven verwendet, die Australia-antigenfrei waren. Bei allen Konserven lagen die Transaminasen unter 18 mU und der Cardiolipintest war negativ. Die Konservierung erfolgte in Glasflaschen unter Zusatz von ACD-IG-Stabilisator und zwar 100 ml pro 400 ml Spenderblut. Die Abnahme zur Herstellung gewaschener Erythrozyten durfte nicht länger als 48 Stunden zurückliegen. Die Herstellung solcher Konserven erforderte einen nicht unerheblichen Aufwand. Der Waschvorgang wurde in einem offenen System vorgenommen. Das Prinzip besteht darin, daß das Plasma der zuvor zentrifugierten Vollblutkonserve abgesaugt wird und durch eine entsprechende Menge Kochsalz, Glucose oder durch Ringerlösung ersetzt wird. Für unsere Konserven wurde ausschließlich Ringerlösung verwendet. Anschließend wurde das Erythrozyten-Ringer-Gemisch in Kühlzentrifugen bei 1500 - 2000 Umdrehungen/min 10 Minuten zentrifugiert. Das überstehende Ringer-Plasma-Gemisch wurde wiederum abgezogen und durch eine entsprechende Menge Ringerlösung ersetzt. Dieser Vorgang wurde drei Mal wiederholt, um eine ausreichende Plasmaeiweißbefreiung der Erythrozyten zu erzielen. Da auch im dritten Waschwasser durchschnittlich noch 1,2 mg% Plasma-

eiweiß vorhanden sind (33), wobei der größte Teil auf schlecht wasserlösliche Globuline entfällt, die für eine Antigen-Antikörperreaktion ursächlich in Betracht kommen, wird nur in besonderen Fällen, wie z.B. bei erheblicher Thrombose- und Emboliegefährdung, bei Marchiafava-Anämie und bei Fremdplasmaüberempfindlichkeit, empfohlen 4 - 5 Mal zu waschen (33). Der gesamte Waschvorgang bei dreimaliger Waschung dauert 40 - 50 Minuten.

Um möglichst funktionstüchtige Erythrozyten zu transfundieren, setzt K o l b (23) die Frist, in der die Konserven verwendet werden müssen, mit 10 Stunden fest. Unter dieser Voraussetzung unterscheidet sich die Überlebenszeit der gewaschenen Erythrozyten nicht von der einer normalen Vollblutkonserve. P l e n z i g (33) konnte dies in einer Untersuchung mit der "Ashby-Technik", einer rein serologischen Methode zur Erythrozytenmarkierung, nachweisen. Diese Angaben decken sich auch mit den Untersuchungen von S t i c h (44), der die Lebensdauer von gewaschenen Erythrozyten mit ^{51}Cr -Markierung prüfte und mit einer nahezu normalen Zeit von 110 - 120 Tagen festlegte.

Unsere Studie führten wir von März 1971 bis Januar 1973 an 450 Patienten durch, die stationär auf der allgemeinen chirurgischen Abteilung, der Thoraxchirurgie, Gefäßchirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik München und der Urologischen Universitätsklinik München lagen. Patienten der Herzchirurgischen Abteilung wurden absichtlich nicht mit aufgenommen, da bei den Hepatitisfällen nach Herzoperationen mehrere Faktoren gleichzeitig eine Rolle spielen. Zu diesen Fakten gehören:

1. die veränderten Durchblutungs- und Oxygenierungsverhältnisse der Leber unter der Operation, nicht zuletzt durch die Herz-Lungen-Maschine,
2. das durch die extrakorporale Zirkulation traumatisierte Blut, das durch die Leber regeneriert werden muß, und

3. die Verabreichung von Frischblut zur Behebung von Gerinnungsstörungen, dem an sich eine sehr hohe Hepatitisquote nachgesagt wird (40).

Außerdem besteht die vermehrte Gefahr einer Kontamination, da bei einem so komplizierten Gerät, wie der Herz-Lungen-Maschine, trotz Verwendung von Einmalmaterial eine Hepatitisübertragung bei unzulänglicher Reinigung und Sterilisation möglich ist. Schließlich unterliegen diese Patienten einer besonders intensiven Nachbehandlung, die allein durch die Verabreichung zahlreicher hochdosierter Medikamente eine besondere Leberbelastung darstellt. Dies alles erklärt die Hepatitisanfälligkeit Herzoperierter (6, 40).

Der Einsatz der künstlichen Niere birgt ähnliche Gefahren wie die Herz-Lungen-Maschine. Trotzdem spricht der unmittelbare Zusammenhang zwischen Konservenverbrauch und Hepatitisverbreitung vorwiegend für eine transfusionsbedingte Hepatitisübertragung (46).

Zu Beginn der Untersuchung wurde für jeden Patienten ein Fragebogen angelegt, der mit Unterstützung von Herrn Prof. Dr. E i s e n b u r g von der I. Medizinischen Universitätsklinik ausgearbeitet worden war und eine gezielte Erhebung der Anamnese ermöglichte. Er enthielt Angaben über Name, Alter, Geschlecht, Aufnahme- und Entlassungsdatum des Patienten. Es wurde nach Lebererkrankungen in der Vergangenheit, Alkoholbelastung, Genuß von Schellfisch, Kontakt zu Hepatitiskranken in den letzten drei Monaten, sowie nach Bluttransfusionen, Injektionen, Operationen oder Zahnbehandlungen in den letzten sechs Monaten vor der stationären Aufnahme in unsere Klinik gefragt. Außerdem beinhaltete der Fragebogen eine Rubrik, in der registriert wurde, welcher Art und wieviele Konserven Vollblut, Erythrozyten-Konzentrat, nicht hepatitisfreies Plasma und seine Fraktionen, Thrombozytenkonzentrate, gewaschene Erythrozyten, gewaschenes Erythrozyten-Konzentrat oder hepatitisfreie Plasmaprodukte unsere Patienten

im Laufe ihres Klinikaufenthaltes erhielten. Die Rückseite unseres Fragebogens war für die Kontrolluntersuchungen bestimmt, wobei ein in der Zwischenzeit aufgetretener Ikterus, allgemeine Abgeschlagenheit, bierbrauner Urin, eine eventuell beim Hausarzt anbehandelte Hepatitis, weitere Transfusionen außerhalb unserer Klinik, Injektionen, Operationen, Kontakt mit Hepatitis-Patienten, Genuß von rohem Fisch sowie Alkoholbelastung erfragt wurden. Sämtliche Angaben wurden verschlüsselt aufgeführt, um eine Übertragung auf Lochkarten und eine statistische Auswertung der Daten durch Computer zu ermöglichen.

Der erste Transaminasenwert wurde vor der Operation bzw. vor der ersten Bluttransfusion bestimmt. Lag dieser Wert über 18 mU, wurde der Patient nicht in die Studie aufgenommen. Der erste Kontrollwert wurde zwei Wochen nach der ersten Transfusion bestimmt. Dann folgten in dreiwöchigen Abständen weitere Kontrollen über eine Dauer von mindestens sechs Monaten, gerechnet von der letzten Transfusion. Bei dieser Gelegenheit wurden die oben erwähnten Fragen zur Anamnese gestellt und die Antworten im Fragebogen registriert. Wurden bei einem Patienten in der Zwischenzeit weitere Transfusionen notwendig, wurde die Untersuchungsdauer entsprechend verlängert.

Das Venenblut der Patienten wurde innerhalb von 15 Minuten nach der Entnahme bei ca. 2000 - 3000 U/min 10 min zentrifugiert und das Serum anschließend mit Reagenzien der Firma Boehringer, GPT-Mono-Test versetzt. Die Messung der Enzymaktivität der SGPT erfolgte als Doppelbestimmung im UV-Test bei 25⁰ C und 366 nm/Hg mit einem Eppendorf Photometer, die Zeitnahme von Hand. Die Meßzeit betrug 4 min. Normale Werte lagen bei uns bis maximal 18 mU. Bei einer Erhöhung bis zu 30 mU bestellten wir die Patienten sofort zu einer Nachkontrolle. Bei einer Erhöhung der SGPT über 30 mU schickten wir die Patienten umgehend in die Infektionsabteilung der I. Medizinischen Klinik,

Leiter Herr Prof. Dr. E i s e n b u r g , zur Abklärung. Dort wurden neben einer weiteren Transaminasenkontrolle, BKS, Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Thymoltrübungstest, Quickwert, Cholinesterase, Elektrophorese, Serumeisen sowie Australia-Antigen bestimmt und die üblichen Untersuchungen angeschlossen. Durch eine Leberbiopsie wurde die Diagnose eindeutig gesichert, mit Ausnahme der Patienten, bei denen dieser Eingriff aus medizinischen Gründen kontraindiziert gewesen wäre. Eine notwendige stationäre Behandlung wurde in verschiedenen Münchner Kliniken oder bei auswärtigen Patienten in den zuständigen Kreiskrankenhäusern vorgenommen, die uns dann über den weiteren Verlauf dieser Fälle Bericht erstatteten.

PRÜFBogen FÜR SERUMHEPATITIS NACH BLUTTRANSFUSIONEN

Name des Patienten: _____, Vorname: _____, Station: _____

Wohnort, Straße, Hausnr.: _____

Karte: Pat.-Nr.: _____ Geburtsdatum: _____

Geschlecht: _____

Aufnahmedatum: _____

Entlassungsdatum: _____

6	1										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	

♀ = 1	♂ = 2
12:	

13	14	15	16				

17	18	19	20				

DIAGNOSE:

(Schlüssel s.u.)

SCHLÜSSELZAHL:

(Schlüssel s.u.)

☐

CORTISON-Therapie: ja

☒

nein

☒

22:

Schlüssel: 1 = Leberparenchym 4 = Ca ohne bekannte Metastasen 7 = Verdauungstrakt
 2 = Galle, Pankreas 5 = Ca mit bekannten Metastasen 8 = Kopf, Thorax, Extremitäten, Haut, Gefäße
 3 = Infektionskrankheiten 6 = Blutsystem, Milz 9 = sonstiges

ANAMNESE: (Schlüssel: 1 = ja, 2 = nein, 3 = fraglich. Schlüsselziffern in entsprechende Felder eintragen!)

- | | | |
|--|---|--|
| 1) Hepatitis ☐ 23 | 4) Alkoholbelastung ☐ 26 | 6) Kontakt mit Hepatitis-Patienten in den letzten 3 Monaten ☐ 28 |
| 2) Cirrhose ☐ 24 | 5) Transfusionen von Vollblut, Plasma u.ä. nicht hepatitisfreien Blutbestandteilen in den letzten 6 Monaten ☐ 27 | 7) Injektionen, Operationen, Schnapper, Zahnarzt, in den letzten 6 Monaten ☐ 29 |
| 3) sonstige Leberkrankheiten ☐ 25 | 8) Genuß von Schellfisch, Muscheln in den letzten 3 Monaten ☐ 30 | |

Sonstige wichtige Angaben: _____

INDIKATION zu den Bluttransfusionen:

- | | |
|-----------------|--------------------------------|
| Volumenmangel | 31: ☐ 1 |
| Blutungsübel | ☐ 2 |
| zu niedriges Hb | ☐ 3 |

erste Transfusion:

Datum:

Art: (Schlüssel siehe rechts; also z.B. Vollblut = 1)

32	33	34	35				

36

letzte Transfusion:

Datum:

Art:

37	38	39	40				

41

KONSERVEN:

Art:

Anzahl:

- | | |
|---|---|
| 1) Vollblut oder Ery-Konzentrat | ☐ 42 ☐ 43 |
| 2) Nicht hepatitisfreies Plasma und seine Fraktionen (Fibrinogen, gerinnungsakt. Plasma, Cohn-Fraktion, usw.) | ☐ 44 ☐ 45 |
| 3) Thrombozythen-Konzentrate aus insgesamt folgender Anzahl Konserven | ☐ 46 ☐ 47 |
| 4) Gewaschene Ery oder g.waschene Ery-Konzentrate | ☐ 48 ☐ 49 |
| 5) Hepatitisfreie Plasmaprodukte (Biseco, Humanserum, Humanaibin, Humanaalbumin usw.) | ☐ 50 ☐ 51 |
| 6) Gabe von Gamma-Globulin | ☐ 52 ☐ 53 |

Ausgefüllt von: _____

am: _____

b) Probleme der Durchführung

Die Patienten unserer Beobachtung unterzogen sich freiwillig und ohne Bezahlung den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen, nachdem sie über Sinn und Zweck der Studie, sowie über die Zusammenhänge zwischen Blutübertragung und Leberentzündung aufgeklärt worden waren. Es war uns andererseits jedoch nicht möglich, eine Gruppe nicht transfundierter Patienten als statistisch verwertbare Kontrollgruppe zu bekommen, da diese Patienten die Möglichkeit oder Gefahr an einer latent verlaufenden anikterischen oder ikterischen Serumhepatitis zu erkranken als zu unwesentlich erachteten und sich daher in zu geringer Zahl den regelmäßigen Untersuchungen unterzogen. Insgesamt erklärten sich 450 Patienten bereit, in eigenem Interesse, in regelmäßigen Abständen, für die Dauer eines halben Jahres, in unsere Klinik zur Blutentnahme zu kommen. Die medizinischen Informationen der Bevölkerung durch die öffentlichen Publikationsmittel waren dabei von Wert, da ein nicht geringer Prozentsatz der Patienten bereits über den Zusammenhang zwischen Bluttransfusion und Hepatitis gehört hatte.

Ein großes Problem für die regelmäßigen Nachuntersuchungen bestand für viele in einem langen Anfahrtsweg, da die meisten Patienten nicht aus der Stadt München, sondern aus den umliegenden Landkreisen oder weiter entfernten Gebieten Bayerns oder Südwürttembergs stammten. Die Blutentnahme im Haus der einzelnen Patienten durchzuführen, wie es von anderen Autoren berichtet wurde (6), kam für uns, wegen der geringen Zahl der Mitarbeiter, nicht in Frage. Unternahm ein Patient eine Urlaubsreise, kontrollierten wir ihn unmittelbar vor Antritt der Reise und sofort nach seiner Rückkehr, um einen zu langen Abstand zwischen den einzelnen Blutentnahmen zu vermeiden. In Ausnahmefällen lag dann eine Dauer von vier Wochen zwischen zwei Blutkontrollen.

Lag eine Erhöhung der Transaminasen vor, ohne daß beim Patienten schon subjektive Beschwerden bestanden, hatten wir manchmal Schwierigkeiten, die Notwendigkeit eingehender Untersuchungen deutlich zu machen. Eine stationäre Behandlung wurde nur in einem Fall abgelehnt, ebenso die Einwilligung zur Leberblindpunktion.

V. Ergebnisse der Studie

a) Gesamtergebniszahlen

Da die Auswahl der Patienten bereits vor der ersten Transfusion erfolgte, hatten wir keinen Einfluß auf die Zusammensetzung der einzelnen Gruppen, d.h. welchen Patienten nur gewaschene Erythrozyten oder ausschließlich Vollblut transfundiert wurde. Es ließ sich nicht vermeiden, daß zahlreichen Patienten im Laufe ihrer Behandlung eine Kombination von beidem verabreicht wurde.

Am Ende unserer Studie blieben von 450 Fällen noch 269 zur statistischen Auswertung übrig. 181 Patienten kamen entweder aus persönlichen Gründen oder durch eine Verschlechterung ihres Allgemeinzustandes nur unregelmäßig zu den Kontrollen und mußten deshalb von der Studie ausgeschlossen werden. 30 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum, ohne an Hepatitis erkrankt zu sein. 7 Patienten hatten keine Bluttransfusion erhalten; von ihnen erkrankte ebenfalls keiner während der Beobachtungszeit.

Den verbleibenden 232 Patienten, 146 männliche und 86 weibliche, wurden insgesamt 1079 Blutkonserven übertragen. Das bedeutet eine Konservenzahl von 4,7 pro Patient. Von den 232 Patienten erkrankten 25 an einer Serumhepatitis, d.h. 10,7 % aller transfundierten Patienten.

b) Einteilung des Beobachtungsgutes in zwei Gruppen

Wir hatten keinen Einfluß darauf, welchen Patienten gewaschene Erythrozyten, Vollblut oder eine Kombination von beidem gegeben wurde. Das entschied, der jeweiligen Situation entsprechend, der zuständige Stationsarzt oder Anaesthesist. Um daher der Frage nachzugehen, ob die Wahrscheinlichkeit an einer Serumhepatitis zu erkranken, nach der Transfusion gewaschener Erythrozyten tatsächlich geringer ist, als nach Vollblutübertragung, teilten wir unser Patientengut in zwei Gruppen ein:

Die Gruppe A, der ausschließlich gewaschene Erythrozyten transfundiert wurden, bestand aus 119 Patienten. Sie hatten zusammen 334 Konserven gewaschene Erythrozyten, bzw. 2,8 Konserven pro Patient, bekommen. Geht man von der Annahme aus, daß Vollblut wesentlich hepatitisgefährlicher sei, als gewaschene Erythrozyten, muß man alle Patienten, denen Vollblut transfundiert wurde, und zwar gleichgültig, ob sie zusätzlich gewaschene Erythrozyten erhalten hatten oder nicht, in einer weiteren Gruppe zusammenfassen, wir nennen sie Gruppe B. Sie setzt sich zusammen aus 113 Patienten, die eine Gesamtkonservenzahl - Vollblut und gewaschene Erythrozyten - von 745, also 6,6 Konserven pro Patient, erhalten haben. Diese 745 Konserven der Gruppe B bestehen aus 425 Vollblutkonserven, 3,8 pro Patient, und 320 gewaschenen Erythrozyten, das entspricht 2,8 Konserven pro Patient. Es entfielen davon 95 Konserven, 3,0 pro Patient, auf 31 Fälle, denen ausschließlich Vollblut übertragen wurde und 330 Vollblutkonserven, d.h. 4,0 pro Patient, auf die restlichen 82 Fälle, denen zusätzlich noch 320 gewaschene Erythrozyten, bzw. 3,9 Konserven pro Patient, transfundiert worden waren (Tabelle 1 und 2).

c) Statistische Auswertung der Gruppen A und B

Von den 25 an einer Serumhepatitis erkrankten Patienten entfielen 11, denen durchschnittlich 4,2 Konserven transfundiert wurden, auf die Gruppe A. Das ist eine Hepatitisfrequenz von 9,3 %. 14 Hepatitispatienten, die eine Konservenzahl von durchschnittlich 9,4 pro Patient erhalten hatten, gehörten der Gruppe B an. Das entspricht einer Hepatitisfrequenz von 12,4 %. Die durchschnittliche Konservenzahl von 9,4 in Gruppe B setzt sich zusammen aus 4,5 Konserven Vollblut und 4,9 gewaschenen Erythrozyten. Die Hepatitisfrequenz von 9,3 % in Gruppe A und 12,4 % in Gruppe B zeigt keinen signifikanten Unterschied im Chi-Quadrat-Test auf 1 % Niveau. Beachtet man, daß die Konservenzahl allein der gewaschenen Erythrozyten in der Gruppe B höher liegt, als die Anzahl der Vollblutkonserven

in Gruppe A und zusätzlich noch nahezu die gleiche Anzahl von Vollblutkonserven in Gruppe B gegeben wurde (Tabelle 2), wird der Unterschied von 3 % zwischen beiden Gruppen leicht verständlich.

Verteilung der Blutkonserven auf Gruppe A und B:
(Tabelle 1)

	Fallzahl	Konservenzahl	Kons./Pat.
GRUPPE A	119	334	2,8
GRUPPE B	113	745	6,6
SUMME	232	1079	4,7

Aufschlüsselung der Blutkonserven in Gruppe B:
(Tabelle 2)

	Fallzahl	Konservenzahl	Kons./Pat.
Vollblut und gew. Ery.	82	VB: 330 gew.Ery: <u>320</u> Summe: 650	4,0 <u>3,9</u> 7,9
Vollblut	31	95	3,0

1) Hepatitisabhängigkeit von der Konservenzahl in Gruppe A und B:

Vergleicht man in beiden Gruppen die Wahrscheinlichkeit an einer Hepatitis zu erkranken und zwar in Abhängigkeit von der transfundierten Konservenzahl, so scheint sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B das Risiko an einer Serumhepatitis zu erkranken mit steigender Konservenzahl zuzunehmen (Tabelle 3 und 4). Der Abfall der Hepatitisquote in Gruppe A bei 3 und 5 Konserven bzw. bei 5 Konserven in Gruppe B, liegt im Rahmen der möglichen Schwankungsbreite einer solchen Studie. Eine Signifikanz für die steigende Hepatitisfrequenz mit steigender Konservenzahl ließ sich bei der Aufschlüsselung nach Konservenzahl für Gruppe A im Chi-Quadrat-Test = 34,52 auf 1 % Signifikanzniveau bei 8 Freiheitsgraden nachweisen. Bei Gruppe B waren die Fallzahlen, bezogen auf die einzelnen Konservenzahlen, zu gering, als daß sich daraus eine Signifikanz berechnen ließe.

Bei einer Zusammenfassung von Gruppe A und B, d.h. bei der Gesamtzahl von 232 Patienten, denen 1079 Konserven transfundiert wurden, ergibt sich ein Chi-Quadrat von = 36,99 und damit bei 18 Freiheitsgraden ebenfalls eine Signifikanz auf 1 % Niveau. Damit findet sich in unserem Zahlenmaterial eine eindeutige Abhängigkeit der Hepatitisfrequenz von der Konservenzahl (Tabelle 5). Eine ähnliche Abhängigkeit ließ sich für andere Faktoren, die das Auftreten einer Hepatitis begünstigen könnten, nicht nachweisen.

Hepatitis-häufigkeit in Abhängigkeit von der Konservenzahl

(Tabelle 3)

GRUPPE A = 119 Patienten

Konserven	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Σ
an Hepatitis erkrankt	1	2	0	5	0	1	0	2	0	0	0	0	0	11
ohne Erkrankg.	30	32	20	11	9	4	1	0	0	0	0	0	1	108
Summe	31	34	20	16	9	5	1	2	0	0	0	0	1	119

GRUPPE B = 113 Patienten

(Tabelle 4)

Konserven	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	18	19	22	26	29	Σ
an Hepatitis erkrankt	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	2	1	0	0	0	0	0	1	1	0	14
ohne Erkrankg.	10	8	14	11	13	5	11	5	2	7	3	2	1	2	1	1	1	1	0	1	99
Summe	11	9	15	12	13	6	12	6	3	8	5	3	1	2	1	1	1	2	1	1	113

GRUPPE A+B = 232 Patienten

(Tabelle 5)

Kcnserven	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	18	19	22	26	29	Σ
an Hepatitis erkrankt	2	3	1	6	0	2	1	3	1	1	2	1	0	0	0	0	0	1	1	0	25
ohne Erkrankg.	40	40	34	22	22	9	12	5	2	7	3	2	2	2	1	1	1	1	0	1	207
Summe	42	43	35	28	22	11	13	8	3	8	5	3	2	2	1	1	1	2	1	1	232

2) Geschlechtsverteilung:

In Gruppe A war die Geschlechtsverteilung männlich zu weiblich, wie 65 zu 54, davon erkrankten 8 Männer und 3 Frauen an einer Hepatitis. Bei Gruppe B erkrankten von den 81 männlichen Patienten 11, während bei den 32 weiblichen 3 Erkrankungsfälle auftraten. Ein geschlechtsspezifischer, signifikanter Unterschied der Hepatitishäufung ließ sich schon wegen der geringen Fallzahl nicht nachweisen. Die Geschlechtsverteilung in Gruppe A und B ist nicht gleichmäßig (Tabelle 6). Da aber eine geschlechtsspezifische Hepatitis-Disposition nicht bekannt ist, erscheint dieser Unterschied ohne Bedeutung.

Geschlechtsverteilung mit und ohne Hepatitis-erkrankung
(Tabelle 6)

Gruppe A				Gruppe B		
	an Hepatitis erkrankt	ohne Erkrankg.	Summe	an Hepatitis erkrankt	ohne Erkrankg.	Summe
♂	8	57	65 (55%)	11	70	81 (72%)
♀	3	51	54 (45%)	3	29	32 (28%)
Σ	11	108	119	14	99	113

3) Altersverteilung:

Bei der Altersverteilung ist eine Erkrankungshäufung bei der jüngsten Patientengruppe, der 15- bis 20-jährigen, zu beobachten, der hauptsächlich in der Gruppe B deutlich wird, während in Gruppe A in den ersten drei Altersgruppen eine nahezu gleichmäßig hohe Hepatitisverteilung vorliegt. In Gruppe B ist außerdem noch ein zweiter Häufigkeitsgipfel bei den 60- bis 70-jährigen zu beobachten (Tabelle 7).

Ein Signifikanznachweis ist wegen der geringen Fallzahlen, insbesondere in der Gruppe der Jüngeren jedoch nicht möglich. Bei der Gruppe der jüngsten Patienten fällt in der statistischen Auswertung auf, daß bei einer Normalverteilung mit 1,9 Hepatitisfällen zu rechnen gewesen wäre, tatsächlich jedoch 5 Fälle aufgetreten sind. Der Chi-Quadrat-Test ergibt aber bei den gegebenen Freiheitsgraden von 6 mit 4,8 % keine Signifikanz. Eine Signifikanz wäre erst bei Chi-Quadrat = 5 % aufgetreten. Die Erwartungswerte der Normalverteilung in den anderen Altersgruppen stimmen annähernd mit der tatsächlichen Zahl der Fälle überein.

Hepatitishäufigkeit und Altersverteilung

(Tabelle 7)

Gruppe A

Alter	15-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	Σ
an Hepatitis erkrankt	2	2	2	3	2	0	0	11
ohne Erkrankg.	9	6	13	19	30	23	8	108
Summe	11	8	15	22	32	23	8	119

Gruppe B

Alter	15-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	Σ
an Hepatitis erkrankt	3	1	1	3	0	5	1	14
ohne Erkrankg.	4	8	14	21	24	25	3	99
Summe	7	9	15	24	24	30	4	113

4) Grunderkrankung und Hepatitisdiagnose:

Ein Zusammenhang zwischen der Grunderkrankung und Hepatitisdiagnose in beiden Gruppen war nicht zu finden. Es fällt in beiden Gruppen eine Häufung der Serumhepatitis nach Erkrankungen des Verdauungstraktes auf.

In der Gruppe A erkrankten an einer Hepatitis (Tabelle 8)

2 von 12 Patienten mit jeweils einer Pankreasnekrose bzw. -cyste,

3 von 25 Patienten mit Colon- bzw. Rectumcarzinom,

4 von 30 Patienten mit jeweils einer Duodenalfistel, einem Magenulcus, einem Brachyoesophagus und einem Ileus,

2 von 19 Patienten an sonstigen Erkrankungen, in diesem Fall einer Dermoidcyste und Gynäkomastie,

während in Gruppe B (Tabelle 8)

2 von 14 Patienten mit einem Carzinom (Magen- bzw. Bronchialca),

7 von 20 Patienten mit jeweils einer Analfistel, einem Ileus, einer Magenperforation, einer Colitis ulcerosa und drei Magenulcera,

2 von 19 Patienten litten an Gefäßverschlüssen und

3 von 37 Patienten fielen unter sonstige Erkrankungen, in unserem Fall Herzschoß, Nephrektomie und Zwerchfellruptur,

an Hepatitis erkrankten. Eine Signifikanz für den Zusammenhang zwischen Grunderkrankung und Hepatitisdiagnose ergab sich im Chi-Quadrat-Test in keinem Fall.

Hepatitis in Abhängigkeit von der Grunderkrankung
(Tabelle 8)

Gruppe A:

	Leber- tumor	Galle, Pankr.	Ca ohne Met.	Ca mit Met.	Verd- Trakt	Kopf, etc	Sonst.	Σ
an Hepatitis erkrankt	0	2	3	0	4	0	2	11
ohne Erkrankg.	1	10	22	13	26	19	17	108
Summe	1	12	25	13	30	19	19	119

Gruppe B:

	Galle, Pankr.	Ca ohne Met.	Ca mit Met.	Blut + Milz	Verd- Trakt	Kopf, etc	Sonst.	Σ
an Hepatitis erkrankt	0	2	0	0	7	2	3	14
ohne Erkrankg.	4	14	3	2	20	19	37	99
Summe	4	16	3	2	27	21	40	113

5) Beeinflussung durch frühere Lebererkrankungen:

Da wir Patienten, die eine Lebererkrankung in der Anamnese angegeben hatten, nicht von der Studie ausgeschlossen haben, sind wir der Frage nachgegangen, ob eine Vorschädigung der Leber das Auftreten einer Serumhepatitis begünstigt. Bei Patienten, die bereits in früheren Jahren an Hepatitis erkrankt waren, beobachteten wir keinen Unterschied in der Häufung einer Serumhepatitis, verglichen mit denjenigen, bei denen anamnestisch keine Hepatitis festgestellt werden konnte. Patienten mit Leber-Vorerkrankungen, außer Hepatitis, (Fettleber, Cirrhose, klin. vergrößerte Leber usw.) waren in Gruppe A und B in gleicher Weise vertreten (Tabelle 9). Bei diesen Patienten könnte eine Disposition für eine Serumhepatitis vorhanden sein, denn es erkrankten 30 % der Patienten, die bei der Befragung einen Leberschaden angegeben hatten, an Hepatitis, während von denen, die keine vorgeschädigte Leber hatten, 9,1 % an Hepatitis erkrankten.

6) Kontakt mit Hepatitiskranken während der Inkubationszeit vor dem Klinikaufenthalt:

Kontakt zu Hepatitispatienten bis 3 Monate vor ihrem Klinikaufenthalt hatte von den 25 an einer Serumhepatitis erkrankten Patienten keiner, während 11 Patienten im Beobachtungszeitraum nicht erkrankten, die mit "Gelbsuchtpatienten" zusammengekommen waren. Eine epidemische Genese ist daher bei unseren Hepatitisfällen unwahrscheinlich.

Abhängigkeit der Hepatitis von Hepatitis- und Leberanamnese:
(Tabelle 9)

		Hepatitis- Anamnese			Leber- Anamnese		
	Pat. zahl	ja	nein	fragl.	ja	nein	fragl.
an Hepatitis erkrankt	25	2	21	2	4	19	2
ohne Erkrankg.	207	27	178	2	9	188	10
Summe	232	29	199	4	13	207	12

7) Hepatitisfälle beider Gruppen (Tabelle 10 und 11):

Die Inkubationszeit war in beiden Gruppen gleich lang. Sie lag zwischen 33 und 169 Tagen. Sie wurde vom Tag der letzten Transfusion bis zum ersten GPT-Anstieg gerechnet. Die Bestimmung der Inkubationszeit ist insofern nicht völlig exakt, da nur bei 8 Patienten, die später an Hepatitis erkrankten, die Transfusionen an einem Tag erfolgten, bei 14 Patienten lag ein Zeitraum von 2 - 14 Tagen zwischen der ersten und letzten Blutübertragung und bei 3 Patienten betrug die Zwischenzeit 4 Wochen bis 3 Monate. Außerdem wurden die Patienten im Beobachtungszeitraum nicht täglich kontrolliert, so daß ein Schwankungsbereich von ± 14 Tagen berücksichtigt werden muß. Ein Zusammenhang zwischen Inkubationszeit und Schwere des Krankheitsverlaufes konnte uns von den weiterbehandelnden Kliniken nicht berichtet werden. Die durchschnittlichen Maximalwerte der SGPT, die bei den Patienten im Verlauf ihrer Hepatitiserkrankung auftraten, betrugen bei Gruppe A 416 ± 395 mU und bei Gruppe B 278 ± 154 mU und unterscheiden sich durch die große Schwankungsbreite somit kaum von einander.

Auffällig war, daß bei dem Patientenkollektiv, das ausschließlich gewaschene Erythrozyten erhalten hatte, 4 von 11 Hepatitisfällen (36,4 %) anikterisch verliefen, während bei der Gruppe mit Vollbluttransfusionen nur 2 von 14 Fällen (14,2 %) ohne Ikterus registriert wurden.

Bei den 25 an einer Serumhepatitis erkrankten Patienten konnte in 19 Fällen durch Leberblindpunktion die Diagnose histologisch gesichert werden. Von den anderen 6 Patienten verweigerten 4 ihre Einwilligung zur Leberpunktion; ein Patient stand unter Antikoagulantientherapie, so daß der Eingriff klinisch nicht zu rechtfertigen war, und in einem Fall sah das behandelnde Krankenhaus die Diagnose auch ohne Leberpunktion derart gesichert, daß man darauf verzichtete. Bei diesen 6 Patienten sicherten

die klinisch-chemischen Untersuchungsergebnisse die Hepatitis-Diagnose eindeutig.

Der Übergang in eine chronisch-persistierende Hepatitis wurde uns in 3 Fällen, die alle der Gruppe B angehörten, berichtet. Von diesen drei Fällen bestand anamnestisch bei keinem eine Vorerkrankung der Leber. Eine weitere Patientin verstarb trotz mehrerer Operationen an einem septischen Ileus, ohne daß die Hepatitis völlig zur Abheilung gekommen wäre. Bei 3 Patienten konnten wir keine Angaben über den weiteren Krankheitsverlauf erhalten. Die Hepatitis bei den restlichen 18 Patienten kann auf Grund eingehender Nachuntersuchungen als ausgeheilt betrachtet werden.

An einer Serumhepatitis verstarb keiner der 25 Patienten.

Klinische Beobachtungen: Gruppe A

(Tabelle 10)

Fall	Ge- schlecht	Alter	Inkub.- zeit	max. SGPT (mU)	Leber- blind- punkt.	Ikterus	Übergang in chron.- pers. Hep.
1	♂	51 J.	24 Wo.	304	+	nein	?
2	♂	60 J.	14 Wo.	139	+	ja	nein
3	♂	37 J.	13 Wo.	1 360	—	ja	nein
4	♂	49 J.	19 Wo.	210	+	nein	nein
5	♂	20 J.	6 Wo.	290	+	ja	nein
6	♀	28 J.	9 Wo.	?	+	ja	nein
7	♂	52 J.	20 Wo.	270	—	nein	nein
8	♀	17 J.	15 Wo.	160	—	ja	nein
9	♂	43 J.	13 Wo.	850	—	ja	?
10	♀	37 J.	9 Wo.	118	+	nein	nein
11	♂	26 J.	5 Wo.	460	+	ja	nein

Klinische Beobachtungen: Gruppe B

(Tabelle 11)

Fall	Ge- schlecht	Alter	Inkub- zeit	max. SGPT (mU)	Leber- blind- punkt.	Ikterus	Übergang in chron- pers. Hep.
1	♂	68 J.	18 Wo.	?	+	ja	?
2	♀	19 J.	8 Wo.	242	+	ja	†
3	♂	25 J.	6 Wo.	179	+	ja	nein
4	♂	19 J.	15 Wo.	617	+	ja	nein
5	♀	47 J.	7 Wo.	490	+	ja	nein
6	♀	59 J.	10 Wo.	430	+	ja	nein
7	♂	72 J.	14 Wo.	227	+	ja	ja
8	♂	66 J.	9 Wo.	?	+	ja	nein
9	♂	69 J.	16 Wo.	166	+	ja	ja
10	♂	47 J.	20 Wo.	257	-	ja	nein
11	♂	58 J.	7 Wo.	148	-	ja	nein
12	♂	33 J.	17 Wo.	272	+	nein	nein
13	♂	42 J.	22 Wo.	197	+	ja	ja
14	♂	21 J.	10 Wo.	112	+	nein	nein

VI. Diskussion

Eine Senkung der Hepatitisquote nach der Transfusion von gewaschenen Erythrozyten konnten wir im Gegensatz zu den Untersuchungen von H u g g i n s (19) und T u l l i s (45) nicht beobachten.

Die Hepatitisfrequenz von 9,3 % nach gewaschenen Erythrozyten unterschied sich von der nach Vollbluttransfusion mit 12,4 % nur unwesentlich, noch dazu wenn man die durchschnittlich gegebene Konservenzahl pro Patient mit 2,8 bei Gruppe A und 6,5 bei Gruppe B berücksichtigt. So konnte auch eine Fallzahl von 232 kontrollierter Patienten im Chi-Quadrat-Test keine Signifikanz auf 1 % Niveau ergeben.

Die Ursache hierzu kann daran liegen, daß sowohl H u g g i n s als auch T u l l i s tiefgefrorene Erythrozyten verwendeten, während die bei uns transfundierten Erythrozyten nur gewaschen, jedoch nicht tiefgekühlt waren. Es wird diskutiert, daß eventuell vorhandene Hepatitisviren an den roten Blutkörperchen haften und erst bei einer Tiefkühlkonservierung ihre Affinität zu den Erythrozyten verlieren, während das beim Waschen allein nicht der Fall zu sein scheint. Eine weitere Möglichkeit, daß die Hepatitiserreger nicht in ausreichendem Maße entfernt wurden, kann im Zusammenhang mit der Anzahl der Waschvorgänge gesehen werden. Unsere Konserven wurden dreimal gewaschen. Es ist bekannt, daß auch im dritten Waschwasser noch mehr als 1,2 mg% Plasmaeiweiß vorhanden ist (33), so daß unter Umständen der noch geringe Plasmaanteil, der in den Konserven verbleibt, die Quelle der Hepatitisinfektion ist. Ein dritter Punkt, warum wir keine Senkung der Hepatitisinfektion nach der Transfusion gewaschener Erythrozyten beobachtet haben, kann auch in der Methode der Herstellung unserer gewaschenen Erythrozytenkonserven liegen. Da die Vollblutkonserven im offenen System gewaschen wurden, muß man

an eine gewisse Verunreinigung des gewaschenen Blutes durch dreimaliges Anstechen der Konserve denken. Auch kann ein Hängenbleiben von Serumteilen an den Glasflaschen nicht ausgeschlossen werden.

Es liegen keine vergleichbaren Zahlen vor, ob die Hepatitisquote nach der Transfusion gewaschener Erythrozyten, die im geschlossenen System mit Spezialbeuteln hergestellt wurden, ein anderes Ergebnis bringen würde, als das unserer Studie. Unter diesem Gesichtspunkt stellt sich die Frage, ob ein Waschen im offenen System in Glasflaschen überhaupt sinnvoll ist.

Sowohl bei den 232 Patienten, denen im Verlauf unserer Studie Blut transfundiert wurde, als auch bei den in dieser Zahl enthaltenen 119 Patienten, die nur gewaschene Erythrozyten bekommen haben, konnte im Chi-Quadrat-Test eine signifikante Abhängigkeit der Hepatitishäufigkeit von der Anzahl der transfundierten Konserven nachgewiesen werden. Damit ist der ursächliche Zusammenhang zwischen Auftreten von Hepatitis und Transfusion von Blut oder gewaschenen Erythrozyten eindeutig und eine Zufälligkeit unwahrscheinlich. Unsere Beobachtungen unterscheiden sich hierin von den Berichten anderer Autoren (6, 25). C r e u t z f e l d t (6) gibt eine Zunahme der Hepatitishäufigkeit bis zu einem Maximum von drei Konserven an, die dann etwa konstant bleibt. Allerdings ließ die Anzahl seiner Fälle bei Massivtransfusionen keine weitere Aufschlüsselung zu, so daß er darüber keine endgültige Aussage machen konnte. Seine These, daß bei Massivtransfusionen auch die Zahl der übertragenen Gammaglobulineinheiten zunimmt und dadurch eventuell eine Senkung der Hepatitisfälle erreicht werden kann, konnten wir nach unseren Ergebnissen nicht bestätigen.

Unsere Hepatitisfrequenz von 9,3 % in Gruppe A und 12,4 % in Gruppe B bei einer durchschnittlichen Konservenzahl von 2,8 bzw. 6,5 pro Patient, deckt sich mit den Zahlen von A r n d t (2) bei Massivtransfusionen (10,4 %), während er in der gleichen Studie von einer Senkung der Hepatitis-

rate auf 2 % nach Einzeltransfusionen (1 - 3 Konserven), durch Verwendung von Au-SH-antigenfreien Blutes, berichtet. Ebenfalls in einer prospektiven Studie fand G o c k e (12) nach der Transfusion Australia-antigenfreier Blutkonserven eine Hepatitishäufigkeit von 18 %. Bei der Übertragung Australia-antigenhaltigen Blutes beobachtete er sogar bei 52 % der Patienten eine Hepatitis. S h i m i z u und K i t a m o t o (42) berichten ebenfalls über eine hohe Hepatitisfrequenz von 70,7 % bei einer durchschnittlichen Konservenzahl von 10,7, wobei erwähnt werden muß, daß eine Blutkonserve jeweils nur 200 ml enthielt. In einer anderen vergleichbaren Studie fand H a m p e r s (17) bei 56 über einen Zeitraum von 6 Monaten kontrollierten Patienten, von denen jeder im Durchschnitt 2,1 Konserve erhalten hatte, bei 17 % eine Hepatitis. Die Untersuchungen, die M i r i c k (30) an 1590 Patienten durchführte, die durchschnittlich 4,6 Konserven erhalten hatten, erbrachte in 10 % der Fälle eine Serumhepatitis.

Da alle anderen Zahlenangaben der Literatur über die Hepatitishäufigkeit nach Bluttransfusionen auf katamnestischen Erhebungen beruhen, können sie mit unseren Ergebnissen nicht verglichen werden und seien daher auch nicht weiter angeführt.

Bei einem Vergleich zwischen unseren beiden Gruppen A und B fällt auf, daß die Zahl der anikterischen Fälle nach gewaschenen Erythrozyten mit 36 % höher lag, als in der Gruppe nach Vollbluttransfusionen mit 14 %. Insgesamt verliefen 24 % der Serumhepatitiden anikterisch. Unsere Beobachtungen weichen somit von den Berichten aus Göttingen (6) mit 71 % anikterischen Fällen, aus New York (12) mit 88 %, aus Japan (42) mit 90 %, aus Philadelphia (17) mit 100 % und Baltimore (30) mit 63 % ab. Sie kommen den Werten aus Erlangen (39) mit 39 % anikterischen Fällen am nächsten. Unter Umständen spielen bei diesen zahlenmäßig großen Differenzen die Kriterien eine Rolle, nach denen jeweils ein Ikterus beurteilt wurde; wie Höhe des Bilirubinwertes,

Skleralikterus oder Hautikterus.

Weitere mögliche Einflüsse, die eine Serumhepatitis begünstigen könnten, wie z.B. Geschlechtsverteilung, konnten wir in Übereinstimmung mit anderen Autoren auch bei unserem Patientengut nicht beobachten (6, 40).

Unterschiedlich wird in anderen Studien die Altersverteilung in Relation zur Hepatitishäufigkeit beurteilt (3, 6, 25). Die Tatsache, daß bei uns gerade die Patienten zwischen 15 und 20 Jahren besonders hepatitisgefährdet scheinen, läßt sich schwer erklären. Die durchschnittliche Zahl der Bluttransfusionen lag in dieser Altersstufe nicht sehr hoch, in Gruppe A bei 2,5 und in Gruppe B bei 1,8 Konserven pro Patient. Die Fallzahlen sind jedoch so gering, daß keine gültigen Aussagen gemacht werden können.

Schricker (40) konnte 1971 einen Zusammenhang zwischen Grunderkrankung und Transfusionshepatitis herstellen, wobei abgesehen von der bekannt hohen Hepatitisquote nach Herzoperationen weitere Häufungen bei Malignomen und Gefäßerkrankungen auftraten. Wir konnten dies bei unserem Patientenkollektiv nicht feststellen.

Unklar bleibt, warum bei unseren Patienten in beiden Gruppen A und B eine Häufung der Serumhepatitis nach Erkrankungen des Verdauungstraktes auftrat. Die Konservenzahl lag hier mit 5 pro Patient nicht höher als im Durchschnitt. Die höchste Erkrankungsziffer lag auch nicht erwartungsgemäß bei den massiv transfundierten Patienten, sondern wurde bei 1 - 2 Konserven beobachtet.

Im Gegensatz zu anderen vergleichbaren prospektiven Studien, die in den letzten Jahren über Hepatitis nach Bluttransfusionen gemacht wurden (6, 40), schlossen wir weder solche Patienten aus, die bereits früher einmal an einer Gelbsucht erkrankt waren, noch diejenigen, bei

denen anamnestisch ein Leberschaden, welcher Genese auch immer, vorlag. Wir wollten sehen, ob diese Patientengruppe besonders hepatitisgefährdet ist. Bei den Fällen, die schon einmal an einer infektiösen Hepatitis erkrankt waren, konnten wir in beiden Vergleichsgruppen keine bemerkenswerte Hepatitisanfälligkeit feststellen. Von denjenigen Patienten (insgesamt 13) mit anderen Lebererkrankungen, wie Fettleber, Cirrhose, klinisch vergrößerte Leber, erkrankten immerhin 30 % an einer Serumhepatitis. Für eine Signifikanz im Chi-Quadrat-Test ist allerdings auch hier die Fallzahl zu gering. Da sie in Gruppe A und B gleich häufig verteilt waren, kann eine einseitige Beeinflussung der Hepatitisfrequenz in nur einer Gruppe durch diese Patienten ausgeschlossen werden.

Als Schlußfolgerung ergibt sich aus unseren Untersuchungen, daß wir die Annahme der Senkung der Hepatitis-erkrankung oder gar ihre Vermeidung durch die Transfusion gewaschener Erythrozyten anstatt Vollblut nicht bestätigen können.

Die Indikation für Erythrozytenkonserven als Hepatitisprophylaxe ist nach unseren Ergebnissen nicht gerechtfertigt. Eine Indikation besteht jedoch nach wie vor dann, wenn dem Patienten nur rote Blutkörperchen zur Substitution gegeben werden müssen.

Es wird eine unerwünschte Erhöhung des Gesamtblutvolumens vermieden. Bei Proteinunverträglichkeit und Allergien können Transfusionszwischenfälle in erheblichem Maße eingeschränkt werden. Damit sind die gewaschenen Erythrozyten, besonders bei aplastischer, nephrogener und hepatogener Anämie, bei malignen Tumoren, allergischer Disposition und ähnlichen Krankheitsbildern indiziert (44). Daß nach der Transfusion gewaschener Erythrozyten das Hepatitisrisiko genauso in Kauf genommen werden muß, wie nach Vollbluttransfusionen, müssen wir als ein Ergebnis unserer Studie feststellen.

VII. Zusammenfassung

Es wird in einer prospektiven Studie über die Häufigkeit der Transfusionshepatitis nach gewaschenen Erythrozyten im Vergleich zu Vollblutkonserven berichtet. 405 Patienten wurden im Verlauf von zwei Jahren an der Chirurgischen Universitätsklinik München beobachtet. Bei 232 von ihnen, denen insgesamt 1079 Blutkonserven transfundiert worden waren, konnten regelmäßige Kontrolluntersuchungen für die Dauer von 6 Monaten durchgeführt werden. 119 Patienten, Gruppe A, hatten zusammen 334 Konserven gewaschene Erythrozyten erhalten und 113 Patienten, Gruppe B, 425 Vollblutkonserven und zusätzlich 320 gewaschene Erythrozyten. In Gruppe A erkrankten 11 Patienten (9,3 %), in Gruppe B, 14 Patienten (12,4 %) an einer Serumhepatitis, die in 19 Fällen bioptisch gesichert wurde. Ein signifikanter Unterschied der Hepatitisfrequenz zwischen beiden Gruppen bestand nicht. Von den 25 Hepatitisfällen, 10,7 % aller transfundierter Patienten, verliefen 19 (76 %) ikterisch und 6 (24 %) anikterisch. Der Übergang in eine chronisch-persistierende Hepatitis wurde bei 3 Patienten durch Leberbiopsie diagnostiziert. An einer Serumhepatitis verstarb keiner der erkrankten Patienten.

Der einzig ausschlaggebende Faktor für das Auftreten einer Serumhepatitis war die Anzahl der transfundierten Blutkonserven. Im Chi-Quadrat-Test ließ sich eine Signifikanz der Hepatitisfrequenz in Abhängigkeit von der steigenden Konservenzahl nachweisen. Die Vorstellung, daß die Hepatitisrate ab einer bestimmten Konservenzahl konstant bleibt, trifft nicht zu. Das gilt für Gruppe A als auch für Gruppe A plus B. Die Verteilung der Fallzahlen in Gruppe B war zu gering, um eine Signifikanz zu errechnen. Keiner der anderen erfaßten Faktoren, wie Anamnese, Grunderkrankung, Alter und Geschlecht hatten einen statistisch erkennbaren Einfluß auf das Hepatitisrisiko.

Auf Grund dieser Studie wird festgestellt, daß die Hepatitisfrequenz durch die Gabe von gewaschenen Erythrozyten, die im offenen System in Glasflaschen hergestellt wurden, gegenüber Vollblut nicht gesenkt werden konnte.

VIII. Literatur

1. Almeida, J.D., Waterson, A.P.: Das Australia-Antigen und seine Beziehung zur Hepatitis. Der Internist 11 (1970), 73
2. Arndt, H.J., Frese, R., Nachtwey, K., Loos, W., Kaboth, U., Creutzfeldt, W.: Abnahme der Transfusionshepatitis nach Einführung der Transaminasen- und Australia (SH)-Antigen-Bestimmung bei Blutspendern. Dtsch.med.Wschr. 96 (1971), 1371
3. Behrend, W., Steinhardt, N.: Virushepatitis nach Bluttransfusionen. Dtsch.med.Wschr. 86 (1961), 207
4. Blumberg, B.S.: Polymorphismus of serum proteins and development of isoprecipitins in transfused patients. Bull.N.Y.Acad.Med. 40 (1964), 377
5. Creutzfeldt, W.: Die Transfusionshepatitis und ihre Verhütung. Internist, 7 (1966), 1
6. Creutzfeldt, W., Severidt, H.-J., Schmitt, H., Gallasch, E., Arndt, H.J., Brachmann, H., Schmidt, G., Tschaepe, U.: Untersuchungen über Häufigkeit und Verlauf der ikterischen und anikterischen Transfusionshepatitis. Dtsch.med.Wschr. 91 (1966), 1813
7. Creutzfeldt, W., Severidt, H.-J., Schmidt, G., Tschaepe, U.: Untersuchungen zur Prophylaxe der Transfusionshepatitis durch Gamma-Globulin. Dtsch.med.Wschr. 91 (1966), 1905
8. Drews, J., Sachs, V., Waldvogel, B.: Bemerkungen zum Problem des Australia-Antigens als ätiologischen Faktor für die Entstehung einer Virushepatitis. Dtsch.med.Wschr. 96 (1971), 1893
9. Ernst, St.: Über die chronische Hepatitis nach Transfusionshepatitis. Med.Welt 22 (1971), 449.
10. Gnan, F., Felkl, W., Krassnitzky, O., Pesendorfer, F., Wewalka, F.: Akute Hepatitis und Au/SH-Antigen. Z.Gastroenterologie 9 (1971), 152

11. Gocke, D.J., Greenberg, H.B., Kavey, N.B.: Correlation of Australia Antigen with Posttransfusion Hepatitis. *JAMA* 212 (1970), 877
12. Gocke, D.J.: A prospective Study of Posttransfusion Hepatitis. *JAMA* 219 (1972), 1165
13. Götz, E.: Schreckgespenst Hepatitis. *Ärztl.Praxis* 25 (1973), 623
14. Gros, H.: Die derzeitigen Möglichkeiten einer Hepatitisprophylaxe. *Med.Welt* 23 (1972), 1958
15. Hässig, A., v.Rütte, B., Vettiger, K.: Zur Frage der Hepatitisübertragung durch Blut- und Plasma-transfusion. *Schweizer Med.Wschr.* 83 (1963), 270
16. Hässig, A.: Zur Verhütung von Krankheitsübertragungen durch Transfusion von Blut, Plasma und Plasmafraktionen *Bibl. haemat* 16 (1963), 270
17. Hampers, C.L., Prager, D., Senior, J.R.: Post-transfusion anicteric hepatitis. *New Engl.J.Med.* 271 (1964), 747
18. Hasse, W.: Bericht über ein Symposium der Deutschen Gesellschaft für Bluttransfusion in Timmen-dorfer Strand. *Medical Tribune*, Ausgabe f.Deutsch-land 6a, 15.Feb.1972
19. Huggins, C.E.: Gefrierblutkonserven zur Vermeidung der Serumhepatitis. *Medical Tribune med.News* 12, 7.April 1966, 60
20. Jakob, G., Reinhard, H., Kaboth, U., Jakob, H., Creutzfeldt, W.: Zur Prognose der Transfusionshepa-titis. *Dtsch.med.Wschr.* 96 (1971), 686
21. Kaboth, U., Schober, A., Arndt, H.J., Vido, J., Selmair, H., Gallasch, E., Verma, P., Thomssen, R., Creutzfeldt, W.: Australia (SH)-Antigen-Befunde bei Leberkranken und Blutspendern. *Dtsch.med.Wschr.* 95 (1970), 2157
22. Katz, R., Rodriguez, J., Ward, R.: Post-Transfusion Hepatitis-Effect of Modified Gamma-Globulin added to Blood in vitro. *New Engl.J.Med.* 285 (1971), 925

23. Kolb, J.: Ein geschlossenes System zur Herstellung gewaschener Erythrozyten. Dtsch.med.Wschr. 83 (1958), 74
24. Kommerell, B.: Vortrag auf dem Ärztlichen Fortbildungstag, Münster, 7.Nov.1970. Hepatitis-Erreger-Verlauf-Prognose. Selecta 22, 31. Mai 1971
25. Krebs, H.-J., Scharenberg, P.: Serumhepatitis nach Bluttransfusionen. Dtsch.med.Wschr. 84 (1959), 1376
26. Krugman S., Giles, J.P., Hammond, J.: Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical epidemiological and immunological types of infection. JAMA (1967) 365
27. Krugman S., Giles, J.P., Hammond, J.: Viral Hepatitis Type B (MS-2 Strain). JAMA 217 (1971), 41
28. London, W.T., Sutnick, A.J., Blumberg, B.S.: Australia antigen and acute viral hepatitis. Ann.int.Med. 70 (1969),55
29. Lo Grippo, G.A.: Zur Verhütung der Virushepatitis-übertragung durch Blut, Serum oder Plasma. Biotest-Mitteilung Nr.26, 523 - 36
30. Mirick, G.S., Ward, R., McCollum, R.W.: Modification of posttransfusion hepatitis by Gamma Globulin. New Engl.J.Med. 273 (1965), 59
31. Pesendorfer, F., Krassnitzky, O., Wewalka, K.: Immunelektrophoretischer Nachweis von "Hepatitis-Associated-Antigen" (Au/SH-Antigen). Klin.Wschr.48 (1969) 58
32. Pichlmayr, J., : Serumhepatitis. Paediat.Prax.9 (1970), 397
33. Plenzig, H.: Gewaschene Erythrozyten. Dtsch.med.Wschr. 87 (1962) 884.
34. Prince, A.M.: An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis Proc.nat.Acad.Sci (Wash.) 60 (1968), 814

35. Reissigl, H.: Zur Gefahr der Serumhepatitis-Übertragung durch Bluttransfusion. Zentralblatt f. Chirurgie 1956/6, 233
36. Sanwald, R., Ritz, E., Rapp, W., Andrassy, K., Kommerell, B.: SH-Antigen bei Dauerdialyse-Patienten. Dtsch.med.Wschr. 95 (1970), 253
37. Schmitt, H., Matthes, M., Lengsfeld, C.: Erfahrungen mit der Transaminasebestimmung (SGPT) bei Blutspendern zum Ausschluß der anikterischen Hepatitis. Bibl. haematol. 16 (1963), 297
38. Schneider, W., Fröhlich, Ch., Fiedler, H.: Derzeitiger Stand der Prophylaxe der Transfusionshepatitis. Dtsch.med.Wschr. 96 (1971), 377
39. Schricker, K.Th., Ryba, W.: Ikterische und anikterische Transfusionshepatitis. Fortschr.Med. 88 (1970), 1397
40. Schricker, Th., Ehlers, R.: Das Problem der Transfusionshepatitis bei verschiedenen Operationen. Med.Welt 22 (1971), 999 u. 1080
41. Seidl, S.: Hämotherapie nach Maß. Deutsches Ärzteblatt 39 (1972), 2463
42. Shimizu, Y., Kitamoto, O.: The incidence of viral hepatitis after blood transfusions. Gastroenterology 44 (1963), 740
43. Stampfli, K.: Postransfusionelle Hepatitiden mit letalem Verlauf. Schweizer Med.Wschr. 97 (1967), 1487
44. Stich, W.: Gezielte Hämotherapie. Internist, 10 (1969), 52
45. Tullis, J.L., Hinman, J., Sproul, M.T., Nickerson, R.J.: Incidence of Posttransfusion Hepatitis in previously frozen Blood. JAMA 214 (1970), 719
46. Valasek, W.: Häufung von Serumhepatitiden an einer urologischen Abteilung. Wiener med.Wschr. 45 (1972), 665

47. Wahls, W., Arndt-Hanser, A., v.Lutzki, H., Rathgen, G.H., Bolte, J.P., Fassl, H., Mohammedian, H., Lieser, H.: Untersuchungen über die Häufigkeit der Transfusionshepatitis unter besonderer Berücksichtigung postoperativer Enzymerhöhungen. *Der Anaesthesist* 21 (1972), 12
48. Wewalka, F.: Bericht über ein Symposium der Deutschen Gesellschaft f. Bluttransfusion in Timmendorfer Strand. *Medical Tribune*, Ausgabe f. Deutschland 6a, 15. Feb.1972
49. Wilckens, J.: Zur Methodik des Australia-Serum-hepatitis-Antigen-Nachweises. *Anästhesiologische Informationen* 11 (1970), 2
50. Wolf, W.: Indikation für die Transfusion von Vollblut, Erysediment und Plasma in der Chirurgie. *Zentralblatt für Chirurgie* 95 (1970), 337
51. Zöckler, H.: Das Bluttransfusionswesen heute. *Z.prakt.Anästh.* 5 (1970), 225
52. Zuckerman, A.J.: Viral hepatitis and Australia-SH-Antigen. *Nature (Lond.)* 223 (1969), 569

IX. Lebenslauf

Als Tochter der Direktionssekretärin Angela v. Loeben wurde ich am 28. 5.1947 in Frankfurt am Main geboren. Ostern 1953 erfolgte die Einschulung in die Montessori-Schule in Frankfurt am Main, von der ich 1957 auf das Realgymnasium der Anna-Schmidt-Schule überwechselte. Durch berufliche Veränderung meiner Mutter und Umzug nach München besuchte ich ab Ostern 1960 das Theodolinden-Realgymnasium in München-Harlaching, an dem ich im Juli 1966 meine Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1966/67 begann ich mit dem tierärztlichen Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, mußte aber aus Krankheitsgründen das Studium bis zum Sommersemester 1968 unterbrechen. Nach bestandendem Vorphysikum im Februar 1969 wechselte ich an die medizinische Fakultät der Universität München, wo ich im Oktober 1970 das Physikum bestand.

Im August 1971 heiratete ich Dr. med. Kurt Schäfer. Das erste Kind wurde im März 1973 geboren.

Den gesamten klinischen Teil des Medizinstudiums, das ich am 7. Januar 1974 mit dem Staatsexamen beendete, absolvierte ich ebenfalls an meiner Heimatuniversität München.

